



Title	免疫抑制物質ブラシリカルジンAおよびCの全合成研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	羽成, 泰貴
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第11849号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59264
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Taiki_Hanari_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学） 氏 名 羽 成 泰 貴

	主 査	准教授	穴 田 仁 洋
審査担当者	副 査	教 授	佐 藤 美 洋
	副 査	特任教授	橋 本 俊 一
	副 査	准教授	齋 藤 望

学 位 論 文 題 名

免疫抑制物質ブラシリカルジン A および C の全合成研究

博士学位論文審査等の結果について（報告）

本論文は免疫抑制作用をもつ天然物ブラシリカルジン類の全合成研究に関するものである。ブラシリカルジン類は病原性放線菌 *Nocardia brasiliensis* IFM-0406 株から単離された化合物群であり、1998 年にブラシリカルジン A が、2004 年にブラシリカルジン B・D が単離・構造決定された。本化合物群は強力な免疫抑制作用および抗腫瘍活性を示すことが報告されており、特に免疫抑制作用においては中性アミノ酸トランスポーターである System L の阻害という新規作用機序による活性発現であることが明らかになっている。本化合物群の構造上の特徴として、ラブダン型の環状ジテルペンとしては非常に珍しい B 環部が舟形配座をとるアンチ-シン-アンチ-ペルヒドロフェナントレン骨格に、アミノ酸側鎖と二糖または単糖が結合した前例のないハイブリッド型の構造をもつことがあげられる。ブラシリカルジン類の全合成は未だに達成されていないが、2003 年に Danishefsky らは ABC 環部の合成研究を、2011 年には Jung らが二糖ユニットの合成研究を報告している。著者の所属する研究室においてもこれまでブラシリカルジン類の合成研究を展開してきたが、C2 位水酸基の導入を三環性骨格構築後に行うため、C3 位水酸基の酸化・還元および保護基の着脱を含む多段階の官能基変換が必要であること、および合成終盤でのグリコシル化に際し、C2 位水酸基の選択的脱保護が困難であるという問題点があった。そこで著者は、合成初期段階に C2 位水酸基の導入を行い、かつ異なる保護基を用いることにより C2 位および C3 位の選択的脱保護を可能とする合成計画に基づくブラシリカルジン A および C の全合成研究に着手した。

光学活性な **Wieland–Miescher** ケトン類縁体から調製した文献既知のケトンシリルエーテルとした後、**Rubottom** 酸化により **C2** 位の水酸基を立体選択的に導入し、生じた水酸基を **MOM** 基で保護した。続く **Bu₃SnH** および **TBAF** を用いた **C3** 位カルボニル基の立体選択的還元により生じた水酸基を **TBS** 基で保護した後、**6** 工程の変換を経て求ジエン体である α -シアノエノンを得た。調製した α -シアノエノンとシリルオキシジエンとの **Diels–Alder** 反応により望みとする付加体を単一の異性体として得た後、三環性シアノケトンを経エチルエーテル/**1,2**-ジメトキシエタン混合溶液中、リチウムナフタレニドとヨウ化メチルで処理することによりアンチ-シン-アンチ-ペルヒドロフェナントレン骨格を持つ三環性ケトンを合成した。その後、**B**、**C** 環部の官能基変換により合成したアリルアルコールの **Johnson–Claisen** 転位を行い **C14** 位に側鎖を導入し、エステルをアルデヒドへ変換した。続いて **TiCl(OⁱPr)₃** を反応剤とするキラルなイミノグリシンとのアルドール反応により望みとするアンチ付加体を単一の異性体として得た後、不斉補助剤の除去とアミノ基の保護、水酸基のメチル化と **MOM** 基の選択的除去を行いブラシリカルジン **A** および **C** のアグリコン部を合成した。

次に著者は **C2** 位水酸基のグリコシル化を行った。**BF₃•OEt₂** を反応剤とし、ブラシリカルジン **C** および **D** の糖鎖部に相当する単糖のトリクロロアセトイミダートを糖供与体とするグリコシル化により保護されたブラシリカルジン **C** に相当するグリコシドを収率 **46%** で得た。続いてブラシリカルジン **A** および **B** の糖鎖部に相当する二糖のトリクロロアセトイミダートを糖供与体とするグリコシル化を行い、目的とするグリコシドを **30%** の収率で得た。

最後に著者は得られたグリコシドをトリフルオロ酢酸で処理し *tert*-ブチルエステルおよび **TBS** 基の除去を行った後、エチレンジアミンで処理することで糖鎖部のベンゾイル基を損なうことなくテトラクロロフタロイル基および糖鎖部のアセチル基の除去を行い、ブラシリカルジン **A** の合成を達成した。また、同様の方法による脱保護を行うことでブラシリカルジン **C** も合成することができた。

本研究はブラシリカルジン類の初の合成例であるとともに、本研究により得られた知見は有用な生物活性をもつブラシリカルジン類の誘導体合成に大きく貢献するものと思われる。

従って、審査委員会は羽成泰貴氏の論文が北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。